

## Anatomía patológica y correlaciones anatomoclínicas de la acromegalia

G. GARCÍA-ROMERO DE TEJADA, M. LUQUE-RAMÍREZ  
Y C. VARELA DA COSTA

Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Aproximadamente el 95% de los casos de exceso de secreción de hormona de crecimiento es debido a la presencia de un adenoma hipofisario secretor de hormona de crecimiento. Gracias a los hallazgos histológicos y a las técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica se han identificado 8 diferentes lesiones hipofisarias relacionadas con la acromegalia.

En relación con su estructura, la inmensa mayoría de los adenomas se engloba en 2 tipos celulares relacionados, los de células densamente y escasamente granuladas. Hay controversia acerca de la implicación pronóstica y del abordaje terapéutico de los pacientes con diferentes tipos de afección histológica. En diversos estudios se han intentado relacionar estos diferentes patrones —distribución de filamentos de queratina, presencia de células foliculares, mutaciones relacionadas con cambios ultraestructurales—, con la actividad clínica y la evolución tumoral, con resultados variables. A continuación exponemos una revisión de los conocimientos disponibles hasta el momento acerca de las correlaciones entre histología, clínica y respuesta terapéutica de los adenomas hipofisarios secretores de hormona de crecimiento.

**Palabras clave:** Acromegalia. Patología. Ultraestructura. Hormona del crecimiento. Pronóstico. Histología. Inmunohistoquímica. Microscopía electrónica.

### ABSTRACT

More than 95% of patients with acromegaly harbor a GH-secreting pituitary adenoma. The introduction of sophisticated morphologic procedures, such as histopathology, immunocytochemistry and electron microscopy has shed light on structural characteristics of pituitary adenomas. As a result, the pituitary lesions of patients with acromegaly are now divided into eight different types. Among them, densely granulated somatotroph adenomas and sparsely granulated somatotroph adenomas are the most frequent and represent two morphologically distinct types of GH producing adenoma. However, the correlations between clinical characteristics, treatment and prognosis of these different morphologically variants are still unclear. Several studies have correlated

distinct profiles as cytoqueratin distribution, follicular cells and mutations related with ultrastructural changes, acromegaly activity and tumor progression. Data were controversial. This review deals with the morphologic features and their correlations with histology, clinical characteristics and therapeutic response of growth hormone-producing tumors of the human pituitary.

**Key words:** Acromegaly. Pathology. Ultrastructure. Growth hormone. Prognosis. Histology. Immunohistochemistry. Electron microscopy.

### INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad caracterizada por la hipersecreción persistente de hormona del crecimiento (GH) en pacientes adultos<sup>1</sup>. Las células somatotropas productoras de GH comportan el 50% de las células de la hipófisis anterior y están localizadas sobre todo en las zonas laterales de la glándula<sup>2</sup>. El número de células somatotropas no se modifica con la edad y no se altera en enfermedades sistémicas. No hay tampoco diferencias en cuanto al sexo en su número o estructura<sup>3</sup>. Estas células toman bien tintes acidófilos y la inmunoperoxidasa revela depósitos granulares de GH en el citoplasma. Bajo el microscopio electrónico son esféricas u ovales y poseen un gran retículo endoplásmico rugoso (RER) y complejos de Golgi.

La acromegalia se debe en más del 95% de las ocasiones a un adenoma hipofisario localizado en el lóbulo anterior de la hipófisis<sup>1</sup>. En la mayor parte de los casos el tumor se sitúa en una de las porciones laterales de la glándula, pues es donde se encuentra la mayor parte de las células productoras de GH<sup>4</sup>. En algunos casos, el adenoma se extiende fuera de la silla turca e invade tejidos vecinos, como el esfenoides, el nervio óptico y el cerebro. Ocasionalmente, el tumor es ectópico y se encuentra en el seno esfenoidal o en la región parafaríngea<sup>5,6</sup>. En 2 estudios<sup>7,8</sup> con 194 pacientes acromegálicos se demostró que las concentraciones de GH se correlacionan con el tamaño del tumor hipofisario y con la extensión supraselar de éste. El tamaño tumoral se relacionaba de forma inversa con la edad, de forma que en los pacientes más jóvenes los adenomas productores de GH eran de mayor tamaño en el momento del diagnóstico y presentaban un crecimiento mucho más rápido que en pacientes mayores.

Durante muchos años se mantuvo la idea de que los tumores productores de GH eran siempre adenomas acidófilos. Los avances en los métodos bioquímicos y de imagen han permitido realizar un diagnóstico más temprano y preciso de

Correspondencia: Dr. C. Varela da Costa.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. Colmenar Viejo, km. 9,100. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: dacosta@teleline.es

**TABLA 1. Clasificación histológica de lesiones hipofisarias relacionadas con la acromegalia**

<b>Adenomas</b>
Somatotropos
Escasamente granulados
Densamente granulados
Tumores plurihormonales de células acidófilas
Adenomas mixtos lactotrofos-somatotrofos
Adenomas mamosomatotrofos
Adenomas de células acidófilas precursoras
Miscelánea
Adenomas plurihormonales monomorfos
Adenomas plurihormonales polimorfos
<b>Carcinomas</b>
Somatotropos
Otros
<b>Hiperplasias</b>
Somatotropas
Mamosomatotropas

Modificada de Asa et al<sup>11</sup>.

los adenomas productores de GH. En función de los hallazgos histológicos, inmunohistoquímicos y de la microscopia electrónica se han identificado 8 lesiones hipofisarias diferentes relacionadas con la acromegalia<sup>1,9</sup> (tabla 1).

#### ADENOMAS SOMATOTROPOS ESCASA Y DENSAMENTE GRANULADOS

Desde el punto de vista ultraestructural hay 2 tipos celulares presentes en la inmensa mayoría de los casos de acromegalia<sup>10,11</sup>: los adenomas con células escasamente granuladas (ES) y los densamente granulados (DG). Juntos constituyen más del 20% de todos los adenomas hipofisarios asociados con la acromegalia<sup>12</sup> y han sido considerados como variantes del mismo tipo de tumor<sup>10,13</sup>.

Los adenomas EG suelen ser cromóforos y la inmunoperoxidasa revela la presencia de GH, pero no de otras hormonas hipofisarias. En ellos se ha sugerido una mayor agresividad y velocidad de crecimiento<sup>14</sup>. Son adenomas grandes que presentan pleomorfismo nuclear y celular. La inmunoreactividad para la GH se suele limitar al aparato de Golgi. Su ultraestructura es característica y diferente de la de las células somatotropas no tumorales. Presentan núcleos celulares excéntricos, cóncavos o multilobulados, en ocasiones acompañados de una zona clara perinuclear<sup>15</sup>. El RER está escasamente desarrollado y tiene perfiles cortos y aislados, o bien se desarrolla formando pilas paralelas. El aparato de Golgi presenta un cuerpo fibroso característico de este tipo celular, formado por una acumulación esférica de filamentos intermedios, con inmunoreactividad positiva para ubiquitina y queratina. El cuerpo fibroso puede atrapar los sáculos de Golgi y otras organelas citoplasmáticas, como los centriolos. Los gránulos secretores son pequeños y están dispersos (100-250 nm). Se han descrito adenomas somatotropos EG no secretores<sup>16</sup>, en los que se ha sugerido una alteración en el procesamiento postranslacional del producto génico<sup>17</sup>.

Los adenomas DG son más frecuentes en pacientes de mediana edad, sin que haya diferencias en cuanto al sexo. Presentan un crecimiento lento y clínicamente cursan como

una acromegalia de larga evolución. El citoplasma de estas células es intensamente acidófilo (fig. 1). Son los clásicos tumores acidófilos en la hematoxilina-eosina (HE). Presentan un patrón estructural trabecular, sinusoidal o difuso y fuerte inmunoreactividad para GH distribuida de forma uniforme por el citoplasma. No es rara la presencia de inmunopositividad para subunidad- $\alpha$  o un perfil plurihormonal para prolactina o tiotropina<sup>15</sup>. En la microscopia electrónica se observa la presencia de células DG que se asemejan a las células somatotropas no tumorales. Presentan núcleos esféricos eucromáticos con nucléolo prominente, un RER bien definido y un complejo de Golgi globular formado por sáculos ligeramente dilatados, a menudo en forma de gránulos de secreción electrodensos (400-500 nm). El citoplasma exhibe organelas bien definidas.

En algunas publicaciones, los tumores EG y DG presentan una incidencia similar<sup>10,13</sup>. Sin embargo, en otros trabajos predominan los DG<sup>16</sup>. Desde el punto de vista funcional son similares y ambos se acompañan de concentraciones séricas elevadas de GH y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I). No se ha encontrado ninguna correlación entre el grado de celularidad granular y los valores séricos de GH o IGF-I<sup>18,19</sup>. Al comparar los adenomas EG frente a los DG se observa una mejor respuesta al tratamiento con octreótida en los segundos<sup>20</sup>, con un descenso al 70% de los valores basales de GH, frente al 32% en los EG. También se han descrito adenomas somatotropos no secretores con esta estructura celular<sup>17</sup>. Los adenomas EG predominan en las mujeres, la edad de inicio es más temprana, son de mayor tamaño y con mayor frecuencia presentan extensión supraselar; asimismo, la tasa de curación poscirugía es menor<sup>15</sup>. Sin embargo, no hay diferencias entre EG y DG con respecto a las concentraciones de GH e IGF-I ni con respecto a la prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus. La respuesta al estímulo con hormona liberadora de tiotropina (TRH) predomina en los adenomas DG que suprimen la secreción de GH en más de un 50% tras la administración de bromocriptina. Esta relación entre el estímulo a la TRH y la respuesta a la bromocriptina ya había sido demostrada en los adenomas productores de GH<sup>21,22</sup>. Además, se ha demostrado *in vitro* en adenomas resistentes a los análogos de la somatostatina que la adición de agonistas dopaminérgicos a los análogos potencia el efecto de éstos<sup>23</sup>. Los adenomas DG también responden con mayor frecuencia a la estimulación

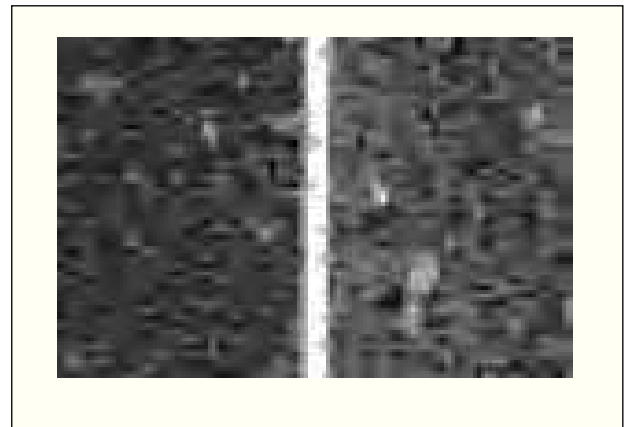


Fig. 1. El panel izquierdo muestra la tinción con H&E de un adenoma hipofisario secretor de GH. Obsérvese la intensa acidofilia y el patrón de células regulares y redondeadas con núcleos prominentes. El panel derecho muestra la inmunohistoquímica para GH en el mismo tumor. (Cortesía de Dra. M. García Villanueva. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal)

con hormona liberadora de la hormona de crecimiento. La respuesta a la radioterapia parece similar en ambos tipos de tumores. Pese a estas diferencias clínicas entre las 2 clases de adenomas, parece que su agresividad depende más del tamaño tumoral y la edad del paciente, ya que ambos subtipos celulares presentan un índice de proliferación similar<sup>24</sup>.

El patrón de distribución de la citoqueratina intracitoplasmática parece relacionarse con los índices de proliferación tumoral. Mazal et al<sup>25</sup> describieron dos patrones de distribución en adenomas somatotropos. Uno de ellos tenía forma de punteado (adenomas tipo I), más frecuente en células EG, y se ha relacionado con el cuerpo fibroso característico de este tipo celular<sup>26</sup>. En el otro tipo (adenomas tipo 2), la distribución es de forma fibrilar perinuclear y más frecuente en células DG<sup>15</sup>. Los adenomas tipo 2 presentaron con mayor frecuencia inmunorreactividad para otras hormonas, como prolactina, hormona luteinizante (LH), hormona foliculostimulante (FSH); subunidad- $\alpha$  y tirotropina (TSH). Sin embargo, los adenomas de tipo I tenían un índice de crecimiento mayor, fueron más frecuentes en mujeres y en personas más jóvenes, y en el momento del diagnóstico presentaban un mayor tamaño y más agresividad, con una alta incidencia de extensión supraselar y al seno cavernoso.

El análisis de secreción *in vitro* de la GH con placa hemolítica reversa revela que los adenomas DG y los mamototropomas presentan una secreción mayor de GH durante el mismo tiempo de incubación, frente a los EG y los tumores mixtos de este tipo celular y células lactotropas<sup>27</sup>. Además, se demostró que los adenomas más activos presentaban una respuesta más rápida a la adición de octreótida a la placa. Sin embargo, en estudios previos *in vivo* no encontraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de GH entre los tumores EG y DG<sup>15,19</sup>, aunque sí parece un hallazgo universal la presencia de una menor inmunorreactividad para GH en los EG.

Otro de los factores analizados en cuanto a la correlación anatomoclínica de estos tumores es la presencia de células foliculo-estrelladas. Los adenomas con células foliculo-estrelladas, positivas para la proteína S-100, presentan unas concentraciones preoperatorias de GH mayores que los adenomas sin estas células<sup>28</sup>. Sin embargo, no se ha observado ninguna asociación entre el tamaño tumoral y la presencia de este tipo celular.

La única alteración genética que se ha relacionado de forma inequívoca con el desarrollo de adenomas hipofisarios productores de GH es la mutación puntual del GNAS1, que activa de forma constitucional la adenilato ciclasa al inhibir la actividad GTP-asa de la Gs- $\alpha$ . Esta mutación se ha encontrado hasta en un 40% de los adenomas somatotropos<sup>29</sup>. No se han observado diferencias clínicas en el crecimiento tumoral y en tasas de recidiva entre los adenomas con o sin la mutación<sup>30,31</sup>. Sin embargo, los pacientes positivos para la mutación presentan un cuadro clínico muy florido en adenomas pequeños, lo que sugiere una mayor actividad secretora. Este dato concuerda con el aspecto ultraestructural de estos adenomas, que se corresponden con tumores DG con un aparato secretor bien desarrollado<sup>30</sup>. Además, estos tumores son muy sensibles a la acción de la somatostatina. En estudios *in vitro* se ha demostrado que los adenomas resistentes a la somatostatina son negativos para esta mutación<sup>31</sup>, mientras que los positivos reducen con rapidez las concentraciones de GH tras la somatostatina<sup>32</sup>.

### ADENOMAS SECRETORES DE GH Y PROLACTINA

La hiperprolactinemia aparece en el 20-40% de los tumores secretores de GH. La elevación de la prolactina puede ser consecuencia de diferentes mecanismos<sup>33</sup>: poblaciones

de células mixtas, cosecreción de ambas hormonas por la misma célula o bien por alteraciones en la conexión hipotálamo-hipofisaria. Estudios inmunohistoquímicos realizados en series amplias de adenomas somatotropos han revelado que el 30% se asocia sólo con positividad para GH y otro 20% son tumores mixtos positivos para GH y prolactina<sup>34</sup>. El porcentaje de tumores con células que cosecretan GH y prolactina es muy variable y puede alcanzar aproximadamente el 50% de los casos<sup>35-38</sup>. Algunos autores han estudiado en pacientes acromegálicos la correlación entre las concentraciones de prolactina prequirúrgicas y posquirúrgicas con las características y la evolución del adenoma. Sugieren que las concentraciones elevadas de prolactina en el momento del diagnóstico y su persistencia tras la cirugía, se asocian con un curso clínico menos favorable<sup>39</sup>. Se ha propuesto que la identificación de los pacientes acromegálicos con hiperprolactinemia podría tener importancia no sólo para el pronóstico, sino que además permitiría seleccionar a los pacientes que se podrían beneficiar de un tratamiento con agonistas dopaminérgicos. En los últimos años se han probado nuevos tratamientos para los tumores mixtos que consisten en la asociación de análogos de la somatostatina y agonistas dopaminérgicos, así como moléculas químicas que se unen a la vez a los receptores de la somatostatina y dopaminérgicos<sup>40</sup>.

### ADENOMAS MIXTOS PRODUCTORES DE GH Y PROLACTINA

Los adenomas mixtos productores de GH y prolactina<sup>37,41,42</sup> están compuestos por 2 tipos celulares diferentes: células somatotropas que producen GH y células lactotropas que producen prolactina. Por tanto, son tumores dimorfos y bihormonales<sup>37,38,41-43</sup>. Son histológicamente benignos y pueden ser acidófilos, cromóforos o combinar una mezcla de células acidófilas y cromóforas. En ocasiones se acompañan de microcalcificaciones, que muestran la presencia de células productoras de prolactina. La técnica de la inmunoperoxidasa revela la presencia de GH en algunas células del adenoma y prolactina en otras (fig. 2). Por microscopia electrónica, ambos tipos celulares pueden ser DG o EG. En algunos tumores, sobre todo en niños y adolescentes, pueden aparecer células bihormonales<sup>38</sup>.

Clínicamente<sup>13</sup>, estos tumores se asocian con acromegalia o gigantismo, amenorrea, galactorrea, infertilidad, disminución de la libido e impotencia. La mayor parte de estos adenomas muestra un crecimiento lento, aunque puede también

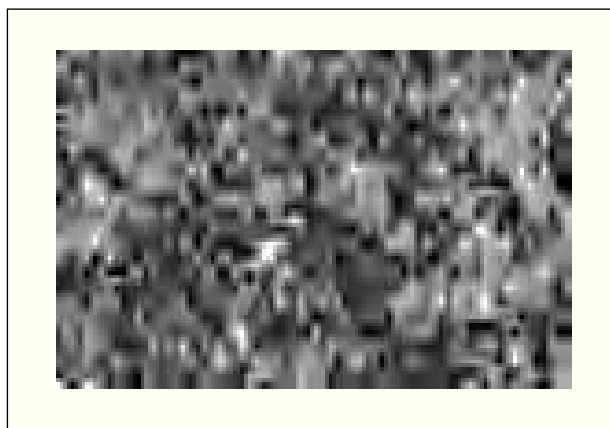


Fig. 2. Inmunohistoquímica positiva para prolactina en un adenoma mixto secretor de GH y prolactina. (Cortesía de Dra. M. García Villanueva. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal)

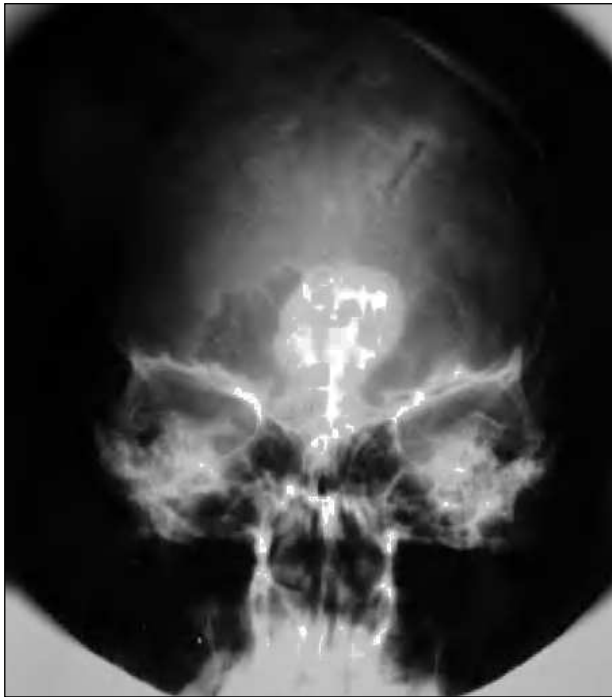


Fig. 3. Radiografía simple, anteroposterior de cráneo en una paciente con adenoma mixto calcificado productor de GH y prolactina (piedra hipofisaria)<sup>48</sup>. (Con permiso de la revista Medicina Clínica, Ediciones Doyma, S.L.)

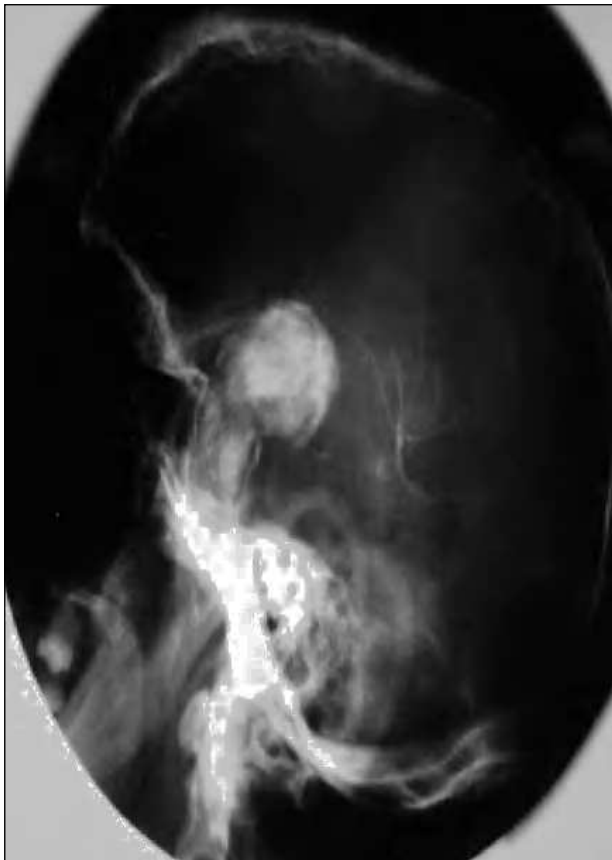


Fig. 4. Radiografía simple, lateral del cráneo del mismo paciente<sup>48</sup>. (Con permiso de la revista Medicina Clínica, Ediciones Doyma, S.L.)

invadir y producir extensión supraselar y síntomas locales, como alteraciones visuales y cefalea. La elevación de GH es más manifiesta que la de prolactina.

En raras ocasiones, la acromegalia y la hiperprolactinemia se deben a la aparición simultánea de 2 adenomas, uno productor de GH y otro productor de prolactina.

Una variante histológica poco frecuente, descrita en prolactinomas<sup>44</sup>, somatotropinomas<sup>45-47</sup> y adenomas mixtos productores de GH y prolactina<sup>48</sup>, es la calcificación completa del tejido neoplásico, conocida comúnmente como piedra hipofisaria (figs. 3-5). Esta calcificación se ha relacionado en algunos prolactinomas con la presencia de depósitos de ácido hialurónico y condroitín-sulfato<sup>48</sup>, mientras que otros autores apuestan por una calcificación metastásica del tejido y la cápsula tumoral<sup>47</sup>. Estos adenomas productores de GH se han relacionado con un curso evolutivo lento<sup>47</sup>.

### ADENOMAS MAMOSOMATOTROPOS

Son adenomas poco frecuentes. Estos tumores están compuestos por un tipo de célula bien diferenciada, en la cual hay GH y prolactina observadas por técnicas de inmunoperoxidasa, y muestran características comunes de las células lactotropas y somatotropas en el microscopio electrónico<sup>34,49,50</sup>. Son bihormonales y monomorfas.

Clínicamente, se asocian con más frecuencia a acromegalia que a hiperprolactinemia. Las concentraciones de prolactina suelen ser normales o moderadamente elevadas. Son tumores de crecimiento lento, intraselares y con buena respuesta a la cirugía.

Las células son acidófilas y no se tiñen con HE ni paraaminosalicílico. La inmunoperoxidasa revela prolactina y GH en el citoplasma de la misma célula. Son muy inmunorreactivas para GH, pero débilmente para prolactina. En el microscopio óptico son esféricas u ovales, con un gran núcleo, un nucléolo prominente y abundante citoplasma. Tienen un RER y un aparato de Golgi bien desarrollados<sup>13</sup>. Los gránulos de secreción son abundantes, esféricos, electrodenso y miden entre 300 y 2.000 nm. La presencia de exocitosis y grandes depósitos extracelulares de material secretor es característica de este tipo de adenoma<sup>9</sup>.

Diferenciar un adenoma somatotropo del adenoma mixto productor de GH y prolactina no es fundamental, porque ambos expresan el mismo comportamiento biológico. Sin embargo, excluir un adenoma acidófilo de células madre sí es importante, ya que la evolución de este último es mucho más agresiva, como se comentará a continuación<sup>13</sup>.

### ADENOMAS ACIDÓFILOS DE CÉLULAS MADRE

Los adenomas de células madre son tumores monomorfos compuestos por un tipo de célula inmadura, precursora común de la célula somatotropa y lactotropa<sup>49,51</sup>. Clínicamente, es un tumor con crecimiento rápido que invade los tejidos vecinos, de forma que en el 50% de los casos se extiende hacia el seno esfenoidal o la nasofaringe<sup>51</sup>. Son normalmente adenomas cromóforos, aunque pueden mostrar una leve acidofilia debido a la acumulación de mitocondrias y retículo endoplásmico liso, más que a la presencia de gránulos de secreción. En el microscopio electrónico, las células muestran un citoplasma inmaduro, escaso desarrollo de las membranas del RER y complejos de Golgi, mitocondrias gigantes y varias formas de cambios oncocíticos, así como cuerpos fibrosos. Los gránulos de secreción son escasos, miden 100-300 nm y son esféricos o de configuración irregular. En la mitad de los casos, la tinción con HE revela la vacuolización del citoplasma, en relación con el gigantismo mitocondrial<sup>13</sup>. La inmunoperoxidasa muestra GH y prolactina en el citoplasma





Fig. 5. Hematoxilina-Eosina de adenoma mixto productor de GH y prolactina<sup>48</sup>. Obsérvese el esfacelado del tejido al resistirse al microtomo y las zonas de calcificación metastásica con cristales de hidroxapatita. (Con permiso de la revista Medicina Clínica, Ediciones Doyma, S.L.)

de la misma célula. La inmunopositividad es generalmente más fuerte para la prolactina que para la GH, que incluso en algunas zonas puede ser negativa. Clínicamente, los pacientes tienen hiperprolactinemia, pero el grado de elevación de ésta en suero es menor de lo que sería predecible según el tamaño tumoral. Pueden cursar con amenorrea, galactorrea, infertilidad, disminución de la libido e impotencia. Las concentraciones séricas de GH raramente están elevadas. Pueden aparecer rasgos acromegálicos, lo que sugiere la secreción de una molécula anormal de GH, que puede ser biológicamente activa pero no se observa en el radioinmunoanálisis.

El reconocimiento de este tipo de tumores es útil, ya que con frecuencia muestran un rápido crecimiento, invaden tejidos vecinos y su extirpación quirúrgica completa es difícil.

### ADENOMAS PLURIHORMONALES CON PRODUCCIÓN DE GH

Estos tumores representan entre el 10 y el 15% de todos los adenomas productores de GH operados<sup>52</sup>, y todavía son más frecuentes en las series de autopsias. No se incluyen en este tipo de neoplasias los adenomas con producción simultánea de GH y prolactina. Tampoco se incluyen los adenomas corticotropos que producen varios fragmentos de proopiomelanocortina o adenomas gonadotropos que producen LH y FSH.

Los adenomas plurihormonales de la hipófisis producen 2 o más hormonas con diferente composición química, inmunoreactividad y acción biológica<sup>53-56</sup>. Se pueden dividir en tumores monomorfos y plurimorfos. Los adenomas monomorfos presentan un solo tipo celular que produce 2 o más hormonas, demostradas mediante la técnica de la inmunoperoxidasa. El microscopio electrónico revela un tipo de célula que no se observa en la adenohipófisis normal o en los adenomas hipofisarios que producen sólo una hormona. Los adenomas plurimorfos se componen de 2 o más poblaciones celulares. Son realmente adenomas mixtos, aunque cada célula contiene una hormona y en la tinción química se observa que las células se comportan de forma similar a las no tumorales.

La mayoría de estos tumores produce exceso de GH y se asocia a acromegalia y/o gigantismo. La combinación más prevalente es GH, prolactina y una o más glucoproteínas, entre las que la TSH es la más frecuente (las hormonas

glucoproteínicas incluyen FSH, LH, TSH y gonadotropina coriónica, aunque esta última no es habitual en los adenomas hipofisarios). Los adenomas plurihormonales no muestran diferencias en cuanto al sexo, pero aparecen con mayor frecuencia en niños y adolescentes (10%)<sup>52</sup>. Aproximadamente, el 10% aparecen en el seno de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1, con una mayor incidencia que otros tipos de adenomas hipofisarios. La mayor parte de estos tumores son macroadenomas (80%) y alrededor del 50% son invasivos en el momento de la cirugía.

Clínicamente, casi el 70% de los pacientes presenta signos de exceso de GH, mientras que los efectos de la hiperprolactinemia se manifiestan en el 20% de los casos. A pesar de la elevada frecuencia de inmunoreactividad positiva a la TSH (90%), el hipertiroidismo es raro<sup>52</sup>. Con frecuencia se observa la presencia de la subunidad- $\alpha$ . Hay inmunoreactividad para la corticotropina (ACTH) en un 7% de éstos, pero la elevación de las concentraciones hormonales es excepcional<sup>57,58</sup>. Se han propuesto varias posibles razones para explicar la ausencia de elevación sérica de las hormonas a pesar de la presencia de una inmunohistoquímica positiva y una diferenciación ultraestructural específica<sup>13</sup>: a) la hormona puede ser producida pero no secretada; b) la hormona puede ser producida pero puede presentar una degradación intracelular; c) algunas peculiaridades estructurales en las hormonas pueden permitir su identificación inmunocitoquímica, pero sin que haya bioactividad; d) que se elaboren sólo partes del producto, como en el caso de la subunidad- $\alpha$ , o finalmente e) que haya mecanismos fisiológicos de retroalimentación, de forma que las bajas concentraciones de los productos secretados por el tumor supriman la hipófisis no tumoral o el adenoma.

En el microscopio óptico estos tumores pueden ser acidófilos o cromóforos; asimismo, la tinción es variable y depende del contenido en glucoproteínas. Aunque la mayor parte de los tumores producen GH, prolactina y TSH, los estudios ultraestructurales muestran que son monomorfos, bimorfos o trimorfos, con igual frecuencia. La mayor parte de los tumores monomorfos está compuesta por células somatotropas DG.

### CARCINOMAS PRODUCTORES DE GH

Aunque los tumores hipofisarios pueden ser muy agresivos y asociarse a la destrucción de los tejidos blandos y el hueso, se requiere la presencia de metástasis a distancia para asegurar el diagnóstico de carcinoma hipofisario<sup>59</sup>. Los adenomas hipofisarios invasivos representan formas intermedias entre los adenomas benignos y los carcinomas hipofisarios metastáticos<sup>60</sup>. No hay grandes diferencias histológicas entre tumores hipofisarios benignos, invasivos y malignos. Los carcinomas hipofisarios, al igual que los adenomas, están compuestos por células de la adenohipófisis<sup>60,61</sup>. Su naturaleza maligna no se basa en aspectos microscópicos, y la distinción entre adenoma y carcinoma es imposible basándose solamente en criterios histológicos<sup>59,60</sup>. La presencia de hiperplasia celular, pleomorfismo nuclear, de algunas figuras mitóticas, necrosis, hemorragia e incluso la invasión, no son indicadores fiables de la malignidad tumoral<sup>60,62</sup>. Varios autores han propuesto como criterio necesario para el diagnóstico la presencia de metástasis a distancia en el espacio subaracnoideo, el tejido cerebral o fuera del sistema nervioso central<sup>13,62</sup>.

Los carcinomas hipofisarios son raros y casi siempre se presentan como casos aislados. En una revisión realizada por Kaltsas et al<sup>63</sup>, en la que se incluye 95 casos, la mayor parte es no funcionante. Tan sólo 13 de estos tumores son catalogados como productores de GH y presentan una gran predisposición a desarrollar metástasis en el sistema nervioso

central. La edad de presentación es relativamente baja (media  $\pm$  desviación estándar [DE],  $35 \pm 3$  años) en comparación con la de otros carcinomas hipofisarios<sup>63</sup>. Estos pacientes presentan una clínica de acromegalia y concentraciones séricas de GH elevadas. El tumor muestra un rápido crecimiento e invasión de las estructuras vecinas. Desde el punto de vista endocrinológico, sus manifestaciones incluyen distintos grados de hipopituitarismo. Además de las metástasis en el sistema nervioso central, pueden desarrollar diseminación a distancia en el hígado, el hueso, los ganglios linfáticos y el corazón<sup>43</sup>.

## CONCLUSIONES

El avance en las técnicas de inmunohistoquímica y análisis de ultraestructura ha permitido identificar las diferentes lesiones relacionadas con la hipersecreción de GH. Aunque hay numerosos trabajos que intentan relacionar las características anatómicas y estructurales de esas lesiones con el curso clínico de los pacientes, hay controversia en cuanto a la utilidad de los resultados entre diferentes autores. Los datos procedentes de estos trabajos no se suelen utilizar habitualmente en la práctica clínica. Nuevas aportaciones que clarifiquen la relación entre morfología y función deben ayudarnos a mejorar el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con acromegalia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med*. 1990;322:966-77.
- Phifer RF, Spicer SS, Hennigar GR. Histochemical reactivity and staining properties of functionally defined cell types in the human adenohypophysis. *Am J Pathol*. 1973;73:569-87.
- Kovacs KHE. The pituitary. En: SG S, editor. Principles and practice of surgical pathology. New York: John Wiley & Sons; 1983.
- Hardy. Transphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. En: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Internat Congress Series. Amsterdam: Excerpta Medica; 1973. p. 179.
- Corenblum B, LeBlanc FE, Watanabe M. Acromegaly with an adenomatous pharyngeal pituitary. *JAMA*. 1980;243:1456-7.
- Rasmussen P, Lindholm J. Ectopic pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1979;11:69-74.
- Klijn JG, Lamberto SW, Doctor R, De Jong FH, Van Dongen JK, Birkenhager JC, et al. Interrelationships between tumour size, age, plasma growth hormone and incidence of extrasellar extension in acromegalic patients. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1980;95:289-97.
- Jadresic A, Banks LM, Child DF, Diamond L, Doyle FH, Fraser TR, et al. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med*. 1982;51:189-204.
- Melmed S, Braunstein GD, Horoda E, Ezrin C, Kruccs K. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev*. 1983;4:271-90.
- Kovacs K. Pathology of growth hormone excess. *Pathol Res Pract*. 1988;183:565-8.
- Asa SL, Kovacs K. Pituitary pathology in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21:553-74.
- Laws ER Jr, Scheithaner BW, Carpenter S, Randall RV, Abbaud CF. The pathogenesis of acromegaly. Clinical and immunocytochemical analysis in 75 patients. *J Neurosurg*. 1985;63:35-8.
- Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV, Horoda E, Laws ER, Jr. Pathology of excessive production of growth hormone. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15:655-81.
- Tsanacis AM, Sessa A. Morphometric study of normal and adenomatous pituitary somatotrophs in humans. *Pathol Res Pract*. 1988;183:572-6.
- Yamada S, Aiba K, Sano T, Kovacs K, Shishiba Y, Sawano S, et al. Growth hormone-producing pituitary adenomas: correlations between clinical characteristics and morphology. *Neurosurgery*. 1993;33:20-7.
- Yamada S, Sano T, Stefaneanu L, Kovacs K, Aibo T, Sawano S, et al. Endocrine and morphological study of a clinically silent somatotroph adenoma of the human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:352-6.
- Naritaka H, Kameya T, Sato Y, Furuhashi S, Otani M, Kawase T. Morphological characterization and subtyping of silent somatotroph adenomas. *Pituitary*. 1999;1:233-41.
- Kovacs K, Horuava E, Killinger DW, Platts M, Smyte HS. Growth hormone-producing pituitary adenoma with giant secretory granules. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1979;46:239-41.
- Trouillas J, Girod C, Lheritier M, Claustar B, Dubois MP. Morphological and biochemical relationships in 31 human pituitary adenomas with acromegaly. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1980;389:127-42.
- Ezzat S, Kontopourpos G, Redelmeier DA, Horuava E, Harris AG, Kovacs K. In vivo responsiveness of morphological variants of growth hormone-producing pituitary adenomas to octreotide. *Eur J Endocrinol*. 1995;133:686-90.
- Liuzzi A, Chiodini PG, Botalla L, Silvestrini F, Nuller EE. Growth hormone (GH)-releasing activity of TRH and GH-lowering effect of dopaminergic drugs in acromegaly: homogeneity in the two responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39:871-6.
- Chiodini PG, Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde GG. Changes in growth hormone (GH) secretion induced by human pancreatic GH releasing hormone-44 in acromegaly: a comparison with thyrotropin-releasing hormone and bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:48-52.
- Balsa JA, Varela C, Lucas T, García-Uría J, Barcelo B, Sancho-Rol JM. Varying additive effects of bromocriptine with two somatostatin analogs in cultures of GH-secreting adenomas. *Horm Metab Res*. 2002;34:435-40.
- Delgrange E, Donckier J. Proliferation activity in somatotroph pituitary adenomas. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:1027-8.
- Mazal PR, Czech T, Sediry R, Aichholzer M, Wons Chitz J, Klupp N, et al. Prognostic relevance of intracytoplasmic cytokeratin pattern, hormone expression profile, and cell proliferation in pituitary adenomas of acromegalic patients. *Clin Neuropathol*. 2001;20:163-71.
- Neumann PE, Goldman JE, Horoupan DS, Hess MA. Fibrous bodies in growth hormone-secreting adenomas contain cytokeratin filaments. *Arch Pathol Lab Med*. 1985;109:505-8.
- Thodou E, Kontopourpos G, Kyrodinou E, Sollo H, Remiar L, Vamvasakis E, et al. Structure-function correlations of growth hormone or/and prolactin-producing pituitary adenomas: an in vitro study with the reverse hemolytic plaque assay. *J Endocrinol Invest*. 1999;22:671-80.
- Voit D, Saeger W, Ludecke DK. Folliculo-stellate cells in pituitary adenomas of patients with acromegaly. *Pathol Res Pract*. 1999;195:143-7.
- Lania A, Mantovani G, Spada A. Genetics of pituitary tumors: focus on G-protein mutations. *Exp Biol Med*. 2003;228:1004-17.
- Spada A, Arosio M, Boicchio D, Bozzoni N, Vallar L, Bassetti M, et al. Clinical, biochemical and morphological correlates in patients bearing growth hormone-secreting pituitary tumors with or without constitutively active adenyl cyclase. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1421-6.
- Barlier A, Gunz G, Zamora AJ, Morange-Ramos I, Figarella-Branger D, Dufour H, et al. Prognostic and therapeutic consequences of Gs alpha mutations in somatotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1604-10.
- Faglia G, Arosio M, Spada A. Gs protein mutations and pituitary tumors: functional correlates and possible therapeutic implications. *Metabolism*. 1996;45:117-9.
- Thapar K, Kovacs K, Muller PJ. Clinical-pathological correlations of pituitary tumours. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1995;9:243-70.
- Horvath E, KK, Killinger DW. Mammotroph cell adenoma of the human pituitary: A morphologic entity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1983;398:277.
- Robert F, Pelletier G, Serri O, Hardy J. Mixed growth hormone and prolactin-secreting human pituitary adenomas: a pathologic, immunocytochemical, ultrastructural, and immunoelectron microscopic study. *Hum Pathol*. 1988;19:1327-34.
- Bassetti M, Brina M, Spada A, Giannattasio G. Somatomammotrophic cells in GH-secreting and PRL-secreting human pituitary adenomas. Morphological studies on mixed growth hormone (GH)- and prolactin (PRL)-secreting human pituitary adenomas. Coexistence of GH and PRL in the same secretory granule. *J Endocrinol Invest*. 1989;12:705-12.
- Lloyd RV, Gikas PW, Chandler WF. Prolactin and growth hormone-producing pituitary adenomas. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol*. 1983;7:251-60.
- Guyda H, Robert F, Colle E, Hardy J. Histologic, ultrastructural and hormonal characterization of a pituitary tumor secreting both HGH and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36:531-47.
- De Marinis L, Zuppi P, Valle D, Mancini A, Bianchi A, Lauriola L, et al. A retrospective hormonal and immunohistochemical evaluation of 47 acromegalic patients: prognostic value of preoperative plasma prolactin. *Horm Metab Res*. 2002;34:137-43.
- Saveanu A, Lavaque E, Gunz G, Barlier A, Kim S, Taylor JE, et al. Demonstration of enhanced potency of a chimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM-23A387, in suppressing growth hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5545-52.
- Kanie N, Kageyama N, Kuwayama A, Nokane T, Watanabe M, Kawaoi A, et al. Pituitary adenomas in acromegalic patients: an immunohistochemical and endocrinological study with special reference to prolactin-secreting adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:1093-101.
- Corenblum BSA, Horvath E. Human mixed somatotrophic and lactotrophic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42:857.
- Kovacs K, Horvath E. Pathology of growth hormone-producing tumors of the human pituitary. *Semin Diagn Pathol*. 1986;3:18-33.

44. Von Westarp C, Weir BK, Shnitka TK. Characterization of a pituitary stone. *Am J Med.* 1980;68:949-54.
45. Palaoglu S, Baubek M, Peker S, Onol B, Sungur A, Erbeni A. Ossified somatotropinoma. *Surg Neurol.* 1994;41:143-6.
46. Roncaroli F, Fiovaranti A, Marloni AF, Calbucci F. Osseous metaplasia in a growth hormone-secreting pituitary adenoma. *Clin Neuropathol.* 1999;18:205-7.
47. Tamaki T, Takumi I, Kitamura T, Osamura RY, Teramoto A. Pituitary stone: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2000;40:383-6.
48. Luque-Ramirez M, Sánchez Marcos A, Varela da Costa C. Calcificación metastásica de adenoma mixto productor de prolactina y hormona de crecimiento. *Med Clin (Barc).* 2004;123:400.
49. Kovacs K, HE. Pathology of pituitary adenomas. En: G. JR, editor. *Hormone-secreting pituitary tumors.* Chicago: Year Book; 1982. p. 97.
50. Halmi NS. Occurrence of both growth hormone- and prolactin-immunoreactive material in the cells of human somatotrophic pituitary adenomas containing mammatropic elements. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1982;398:19-31.
51. Horvath E, KK, Singer W. Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary: Clinicopathologic analysis of 15 cases. *Cancer.* 1981;47:761.
52. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER, Jr, Randall RV. Plurihormonal pituitary adenomas. *Semin Diagn Pathol.* 1986;3:69-82.
53. Horvath E, Kovacs KT, Laws ER Jr, Randall RV. Pituitary adenomas producing growth hormone, prolactin, and one or more glycoprotein hormones: a histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of four surgically removed tumors. *Ultrastruct Pathol.* 1983;5:171-83.
54. Saeger W, Ludecke DK. Pituitary adenomas with hyperfunction of TSH. Frequency, histological classification, immunocytochemistry and ultrastructure. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1982;394:255-67.
55. Kovacs K, HE, Ezrin C. Adenoma of the human pituitary producing growth hormone and thyrotropin. A histologic, immunocytologic and fine-estructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1982;395:59.
56. Vidal S, Syro L, Horvath E, Uribe H, Kovacs K. Ultrastructural and immunoelectron microscopic study of three unusual plurihormonal pituitary adenomas. *Ultrastruct Pathol.* 1999;23:141-8.
57. Muller OA, FR, Von Werder K, Sriba PC. Hypersecretion of ACTH, growth hormone and prolactin in a patient with pituitary adenoma [abstract]. *Acta Endocrinol Suppl.* 1978;215:4-5.
58. Sherry SH, Groy AT, Lee AK, Heldley Cuhyte ET, Federman N, Freidberg SR, et al. Concurrent production of adrenocorticotropin and prolactin from two distinct cell lines in a single pituitary adenoma: a detailed immunohistochemical analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:947-55.
59. Mountcastle, RB, Rool BS, Nayfield RK, Nordes DB, Sagel J, Biggs PJ, et al. Pituitary adenocarcinoma in an acromegalic patient: response to bromocriptine and pituitary testing: a review of the literature on 36 cases of pituitary carcinoma. *Am J Med Sci.* 1989;298:109-18.
60. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr, Randall RV. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg.* 1986;65:733-44.
61. Popovic EA, Vattuone JR, Siu KH, Busmonis I, Pullor MJ, Dowling J. Malignant prolactinomas. *Neurosurgery.* 1991;29:127-30.
62. Doniach I. Pituitary carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37:194-5.
63. Katsas GA, Grossman AB. Malignant pituitary tumours. *Pituitary* 1998;1:69-81.